機械器具 10 放射性物質診療用器具

高度管理医療機器 放射性医薬品合成設備 JMDN 70009000

特定保守管理医療機器(設置) 放射性医薬品合成設備 TRACERlab MX FDG

【警告】

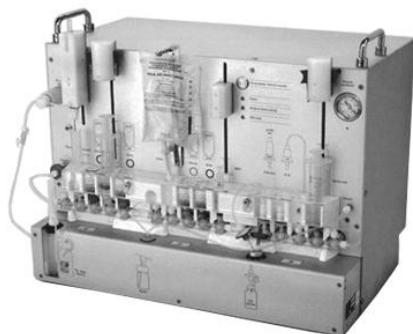
1. RI 講習を受講し、本装置の取扱いに熟練した者以外は機器を使用しないこと。
2. 合成された薬剤は、施設の薬剤安全基準に合格したものを投与すること。
3. 白濁や異物混入の注射液は投与しないこと。
4. ディスポーザルキット等の異物混入などの異常が発見された場合には使用しないこと。

【禁忌・禁止】

一般状態が極度に悪い患者には投与しないこと。

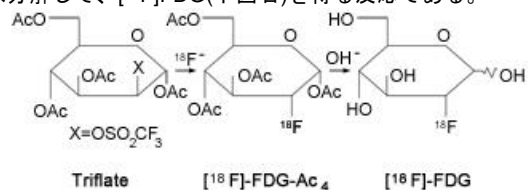
【形状・構造及び原理等】

構造・構成ユニット

1. 構成
   本装置は、以下のユニットにより構成される。
 (1)本体
 (2)パーソナルコンピュータ
 (3)絶縁変圧器
 (4)ディスポーザブル製品

TRACERlab MX FDG の外観

2. 電気的定格
   定格電圧：　交流 100V
   定格周波数：　50/60Hz
   電源入力：　1kW
3. 電撃に対する保護の形式と程度
   保護の形式：　クラス I 機器
   保護の程度：　B 形装着部を持つ機器
4. 本体寸法及び質量(幅 x 高さ x 奥行,質量)
   寸法(mm)：　580x480x380
   質量(kg)：　約 45

作動・動作原理

[^{18}F] FDG の合成は 2 段階反応により行われる。
1 段目の反応は 1,3,4,6-テトラ-O-アセチル-2-O-トリフルオロメタンスルフォニル-β-D-マンノピラノース(下図左：Mannose-triflate)と[^{18}F]フッ素イオンとの求核置換反応(SN2 反応)により行われる標識反応である。
2 段目の反応はこの標識反応で得られた中間体である、[^{18}F]フルオロテトラアセチルグルコピラノース(下図中：[^{18}F]FDG-Ac4)のアセチル基を水酸化ナトリウムにより加水分解して、[^{18}F]FDG(下図右)を得る反応である。

【使用目的、効能又は効果】

使用目的

本装置は[^{18}F]フッ化物から、PET 用放射性薬剤注射液 2-デオキシ-2-[^{18}F]フルオロ-D-グルコース([^{18}F]FDG)を製造することに用いる。

効能又は効果

**本装置が製造する薬剤の効能・効果
1. 悪性腫瘍の診断におけるグルコース代謝異常評価
2. 心筋のグルコース代謝能の評価
3. てんかん発作焦点のグルコース代謝異常領域の確認

【品目仕様等】

・ 性能

項目	仕様
合成時間	30 分未満
収率	50%(時間補正)以上

【操作方法又は使用方法等】

**本装置を使用するにあたり装置、及びカセット付属の取扱説明書を熟読し、内容を理解した上で使用すること。

装置本体の電気計装部品を、パソコンにより作動させ、遠隔・自動的に本装置により[^{18}F]フッ素イオンから[^{18}F]FDG 注射液を製造する。
また、液の接触する部分に関しては無菌性を確保するため合成前にディスポーザブル製品を装置にセッティングして使用している。

取扱説明書を必ずご参照ください。

**[^{18}F]FDG 合成溶液に関する品質検定項目

下記の薬品の規格項目の検定を実施すること。

規格項目	規格	試験方法	頻度
バッチあたりの容量	15~17mL	事前に重量を測定した25mLの空バイアルに合成装置にて本剤全量を充填し、重量を測定後、全重量から空バイアル重量を差し引き溶液の比重で除し取り出し液量を求めるか本剤全量を充填したバイアルに付されている目盛りを鉛ガラス超しに肉眼にて読み取り15~17mL であることを確認する	合成毎
放射能[^{18}F]	規格なし	本剤につき放薬基一般試験法ガンマ線測定法の電離箱による定量法により試験を行う	
比放射能	37MBq/μmol 以上	FDGの定量を液体クロマトグラフ法※1(HPLC)にて行い別途測定した放射能を製造終了時刻に換算して比放射能を算出する	1回/年以上
半減期	105~115 分	製造直後、及び製造直後から一定時間後に本剤につき、放薬基一般試験法ガンマ線測定法の電離箱による定量法により試験を行う※2	合成毎
性状・外観	無色~微黄色澄明の液	鉛ガラスを通して観察するほか放薬基通則性状の項の規定により試験を行う	
粒子の有無	認めない	鉛ガラスを通して観察したほか放薬基製剤総則注射剤の項の注射剤の不溶性異物検査法第 1 法により試験を行う	
エンドトキシン試験	0.25EU/mL以下	本剤をとり、日局一般試験法 エンドトキシン試験法により試験を行う※3	
無菌試験	試験に適合する	本剤について放薬基一般試験法無菌試験法、又は血液培養システムを用いた試験法※4により試験を行う	合成毎(事後)
pH	5.0~8.0	本剤をとり、放薬基一般試験法 pH 測定法、又は pH 試験紙により試験を行う	合成毎

規格項目		規格	試験方法	頻度
確認試験	^{18}F	511keV にピークを認める	ガンマ線測定法のガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法により試験を行う	1回/年以上
	^{18}F-FDG	薄層クロマトグラフ法、又は液体クロマトグラフ法により試験を行う時、FDG溶液(1 → 1000)の位置と放射能ピーク位置が一致する	薄層クロマトグラフ法、又は液体クロマトグラフ法により※5試験を行う	合成毎
純度試験	放射性異核種	511keV、及び1022keV(サムピーク)以外にピークを認めない	ガンマ線測定法のガンマ線スペクトロメータによる定量法により試験を行う	1回/年以上
	放射化学的純度	95%以上	本剤の適量につき、確認試験 ^{18}F-FDG の項の薄層クロマトグラフ法、又は液体クロマトグラフ法※5により試験を行い、放射化学的異物の割合を求める	合成毎
	アルミニウムイオン	10ppm 以下	本製品の一定量につきアルミニウムイオン試験紙法によりその濃度を測定する	1回/年以上
	クリプトフィックス222	40ppm 以下	薄層クロマトグラフ法にて行う※6	合成毎
残留溶媒	アセトニトリル	410ppm以下	本剤につき、日局一般試験法 残留溶媒試験法により試験※7を行い、ピーク面積を測定し、絶対検量線法により本剤中のアセトニトリル、エタノール(99.5)の含量を求める	1回/年以上
	エタノール(99.5)	5000ppm以下		

本装置導入後、及び長期間使用しなかった後に初めて合成を行う際に、連続 3 ロットにつき全ての試験を実施し、規格に適合していることを確認すること。

- 合成毎：
  毎回の合成後、臨床使用前に試験を実施する。
- 1回/年以上：
  1 年に一度以上の頻度で、定期的に試験を実施する。
  試験頻度が「1 回/年以上」の試験項目は製造プロセス、又は試験者の変更があった場合に実施する。
- 合成毎(事後)：
  実使用前に連続 3 ロットの製造を実施し無菌であることを確認する。
  その後は合成毎に事後確認することで対応する。
  適合しなかった場合は、その要因を排除した後、再度連続 3 ロットを試験し、適合することを確認する。

取扱説明書を必ずご参照ください。

検定方法についての注釈

※1《液体クロマトグラフ法》

HPLC 条件

カラム：	CarboPac PA1 4mmI.D.x 250mm
ガードカラム：	CarboPac PA1 4mmI.D.x 50mm
移動相：	220mM 水酸化ナトリウム溶液
流速：	0.2mL/min
カラム温度：	室温
検出器：	電気化学検出器
モード：	インテグレーテッドアンペロメトリー
電極：	金(作用電極)

波形：

時間(秒)	供給電位(v)
0.00	+0.05
0.20	+0.05(検出開始)
0.40	+0.05(検出終了)
0.41	+0.75
0.60	+0.75
0.61	-0.30
1.00	-0.30

※2《ガンマ線測定法の電離箱による定量法》

以下の計算式により半減期を算出する。

T=0.693 x t/ln(Ao/A)

T：　半減期(分)

Ao：　1 回目の測定値

A：　2 回目の測定値

※3《エンドトキシン試験法》

日本薬局方一般試験法に準じ、比濁法によるエンドトキシン測定装置として、和光純薬工業の「トキシノメーター」を用いることができる。

また、比色法によるエンドトキシン測定装置として、生化学工業(バイオビジネス)の「ウェルリーダー」、及び「EG リーダー」を用いることができる。

※4《無菌試験法又は血液培養システムを用いた試験法》

・操作法

事前に 37℃に加温したボトルのプラスティックキャップを外しゴム栓部分をアルコール綿で充分に消毒し、注射器で試料 2.0mL を培養ボトルに加える。

試料と培養液を静かに攪拌し、よく混和する。

検体接種した培養ボトルは、35~37℃のインキュベータで約 1 時間保温する。

アルコール綿で培養ボトルのゴム栓をよく消毒する。グロスシグナルの接続針についているキャップを針に触れないように注意して外し、針を培養ボトルのゴム栓に差し込み、ボトル内の圧力(陰圧)を平衡にした後、更に培養液中に針先が達するまで刺し通す。

固定外筒を押し下げてグロスシグナルをボトルに固定する。グロスシグナル付ボトル(以下シグナルという)をインキュベータに入れ、1 日目だけ 150rpm で連続振とう、又は手動で 4 回以上振とうを行う。

2 日目から毎日 2 回振とうを行う

・判定

観察時に培養液がグロスシグナルの固定外筒より上にある場合に陽性と判定し、8 日目でも培養液がグロスシグナルの固定外筒に達せず、かつそれに混濁が認められない場合は陰性と判定する。

もし混濁が認められた場合には以下の操作で継代培養を行い 8 日目に判定する。ボトルを静かに振って混濁させる。グロスシグナルのキャップにある通気口に針を外した 5mL 以上の注射器のノズルを当ててシグナル内に空気を注入後、注射器を外してグロスシグナル内に培養液を流入させる。

グロスシグナルのキャップを外し、培養液を無菌の注射器の採取する。

操作法の手順を繰り返す。

ただし、加える培養液の量は 5mL 以上とする。

※5《薄層クロマトグラフ法》

展開溶媒：

トリエチルアミン/メタノール(1：1000)

薄層板は薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製されたものを用いる。

《液体クロマトグラフ法》

溶離液：

アセトニトリル/水(85：15)

液体クロマトグラフ法における固定相は逆相用カラムを用いる。

※6《薄層クロマトグラフ法》

展開溶媒：

メタノール

25%アンモニア水混液(9：1)を展開溶媒としてシリカゲル薄層クロマトグラフ法により試験を行う。

また、ヨウ化白金酸試薬を用いたカラースポット法により測定することが出来る。

※7《残留溶媒試験法》

操作条件

検出器：	水素炎イオン化検出器
カラム：	DB WAX (内径 0.25mmx 長さ 30m)
カラム温度：	40~140℃(昇温プログラム)
キャリアーガス：	ヘリウム
流量：	1mL/min

検定に要する一般的な時間(放射能を扱う作業時間)はおよそ 60 分間であり、その被ばく線量は約 14μSv である。

【使用上の注意】

重要な基本的注意

1. 機器使用に関する事項

(1) RI 講習(放射性医薬品の取扱い等を含む)を受講し、本装置の取扱いに熟練した者以外は機器を使用しないこと。

(2) 機器を使用する前には次の事項に注意すること。

1) スイッチの接触状況、コードの接続、メーター類などの点検を行い、機器が正確に作動することを確認すること。

2) 定められた手順により機器の準備を行うこと。

3) 接液部に用いるディスポーザブル部品は新品を使用すること。

(3) 機器の使用中は次の事項に注意すること。

1) 機器全般に異常のないことを絶えず監視すること。

2) 装置に異常のないことを監視し、機器に不具合が生じた場合は直ちに使用を中止すること。

3)停電、緊急停止した場合は直ちに使用を中止すること。

(4) 機器の使用後は次の事項に注意すること。

1) 定められた手順により操作スイッチなどを使用前の状態に戻したのち、電源を切ること。

2) コード類の取り外しに際しては、コードを持って引き抜くなど無理な力をかけないこと。

(5) 故障した時は勝手にいじらず適切な表示を行い保守サービス連絡先：カスタマーコールセンターに連絡のこと。

(6) 機器は改造しないこと。

(7) 保守点検

1) 機器、及び部品は必ず定期的に点検を行うこと。

2) しばらく使用しなかった機器を再使用する時には使用前に必ず機器が正常にかつ安全に作動することを確認すること。

2. 設置場所の要件

(1) 充分な放射線遮蔽能力を有する放射線遮蔽箱(ホットセル)内に設置すること。

(2) 設置するホットセルの清浄度はクラス 10,000 より高い清浄度であること。

3. 作業環境の要件

**(1) 作業の基準

1) 製造する注射液については製品標準書を作成し、それに従うこと。

2) 注射液の製造にあたっては、施設において製造管理、作業管理、保管管理に関する製造管理基準書を作成し、それに従うこと。

3) 注射液の製造・品質検定にあたり作業環境を適正に保つため、作業所ごとに作業室内での環境条件の適応、及び維持に関する製造衛生管理基準書を作成し、それに従うこと。
4) 注射液の品質管理にあたっては、施設において品質管理基準書を作成し、それに従うこと
5)放射線作業に従事する作業者の放射線防護に関しては、放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律及び使用施設の放射線障害予防規定に従うこと。

(2)作業環境の基準
1) 作業室(ホットラボ、調剤室、品質検定室等)は、クラス 100,000(M6.5)より高い清浄度を保つこと。
2) ホットセルの清浄度は、クラス 10,000(M5.5)以上の清浄度であること。
3) 開放系での合成試薬の調製、品質検定用試料の採取等、無菌操作が必要とされる作業は、クラス 100(M3.5)より高い清浄度の環境で行うこと。

(3)作業環境の基準を満たすための設備
1) 作業室の出入り口に前室を設け、作業室を陽圧に設定するときは、前室から排気する。
作業室を陰圧に設定する場合は、前室を陽圧にし、エアーロックやエアーシャワーを設ける。
前室を設けることが困難なときは、作業室内にクラス 10,000 の性能をもつパネル式クリーンブースをホットセルに連結して設置する。
2) 作業室、ホットセルへの給気系には HEPA フィルタなどの高性能フィルタを設置するとともにフィルタ性能のモニタ装置を設ける。
3) 作業室内の壁などには柵などの突起物を設置しないようにし、塵埃などの蓄積を防ぐ構造とする。
また壁、床、天井などの表面は容易に洗浄・消毒できる材質・構造にする。
4) 殺菌灯を設置する場合は、上向きに照射するようにして直接プラスチック類を長時間照射しない構造とする。
5) 作業者の放射線被ばくを防ぐために使用するホットセルや遮蔽付ヒュームフード内で局部的に高清浄度を得るには、小型 HEPA フィルタユニットを付置する。

4. 製造管理体制
製造工程全体の管理をする製造管理者、製造管理責任者、及び品質管理責任者を定めること。
製造管理者は薬剤師が望ましく、また、品質管理責任者は製造管理責任者とは異なる者が担当することを原則とする。

【臨床成績】

米国食品・医薬品庁(Food and Drug Administration : FDA)は臨床試験、及び国際的に評価された公表文献の有効性評価結果を基に FDG-PET 検査の有効性を設定した。その後 FDA 以外の公的機関及び関連団体から公表された結果においても FDG-PET 検査の有効性が認められた。よって FDA、FDA 以外の公的機関及び関連団体から公表された文献による FDG-PET 検査の有効性調査により評価できるので、臨床試験の試験成績は省略する。

【貯蔵・保管方法及び使用期間等】

**貯蔵・保管方法

・ディスポーザブルキット
貯蔵方法： 室温保存
・陰イオン交換カートリッジ(ディスポーザブルキット)
貯蔵方法： 室温保存(開封後はデシケータに保存)

**有効期間

・ディスポーザブルキット： 製品に記載
・陰イオン交換カートリッジ
(ディスポーザブルキット)： 製品に記載

カセット、及び関連品に表示された使用期限を確認し、期限を過ぎた場合は使用しないこと。

耐用期間

本装置の耐用年数は、正規の保守点検を実施した場合に限り、納入時より 10 年とする。
[自己認証(当社データによる)]

但し、これは推奨された環境で使用された場合で、使用状況により差異が生じることがある。

装置構成部品の一部には一般市販部品も含まれており、部品のモデルチェンジ等により本装置の耐用期間内であってもサービスパーツが供給できなくなる場合もある。(例えば情報関連機器類など)

詳細、及び保守部品の保有年数については取扱説明書を参照すること。

【取扱い上の注意】

1. 投与基準
(1) 一般状態が極度に悪い患者への投与
原則禁止であるため投与しないこと。
(2) 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。
(3) 妊婦への投与
妊娠、又は妊娠している可能性のある女性、及び授乳中の女性には、原則として投与しないことが望ましい。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ投与すること。
(4) 小児への投与
小児に対する安全性は確立していない。(現時点では十分な臨床経験が得られていない)
診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

2. 投与量・方法
二次元データ収集の場合には 150-370MBq(又は 4-6MBq/kg 体重)を、三次元収集の場合は、74-185MBq(又は 1.5-3MBq/kg 体重)を静脈内に投与する。 三次元収集の場合、PET 装置の軸方向視野の長さによってシステム感度・高計測率特性が異なるので、装置毎に NECR(noise equivalent count ratio)を測定しておくことが望ましい。

3. 被ばく線量(MIRD 法により算出)※

臓器	成人	15 歳	10 歳	5 歳	1 歳
赤色髄(mGy/MBq)	0.011	0.014	0.022	0.032	0.061
膀胱壁(mGy/MBq)	0.16	0.21	0.28	0.32	0.59
Effective dose equivalent(mSv/MBq)	0.019	0.025	0.036	0.050	0.095

※ ICRP Publication 80:49, 1998

4. 合成に際し準備しておくべき薬剤

名称	使用目的	規格
炭酸カリウム	溶離、触媒	特級 ＞99.5%
アセトニトリル	反応溶媒	無水 ＞99.8%
クリプトフィックス 2.2.2.	触媒	＞98%
1,3,4,6-テトラ-O-アセチル-2-O-トリフルオロメタンスルフォニル-β-D-マンノピラノース	反応前駆体	＞99%
水酸化ナトリウム	加水分解試薬	特級
エタノール	洗浄	薬局方
注射用水	洗浄	薬局方
塩酸	中和	特級
クエン酸バッファー (pH1.4)	中和・等張化	高純度 ＞99%

取扱説明書を必ずご参照ください。

【保守・点検に係る事項】

**使用者による保守点検事項

1. 機器、及び部品は必ず定期的に点検を行うこと。
2. しばらく使用しなかった機器を再使用するときは、使用前に必ず機器が正常にかつ安全に作動することを確認すること。
3. 保守整備の概要

点検頻度	点検内容
1 週間毎	溶離液ピンチバルブからチューブの交換

業者による保守点検事項

**1. 定期保守点検は必ず行うこと。
**2. 装置を長く安全にお使い頂くために、保守契約をお薦めいたします。

点検頻度	点検内容
1 年毎	・ 2 つのピンチバルブからチューブの交換 ・ 廃棄物チューブの交換 ・ 電子真空ゲージの点検 ・ ポンプの点検 ・ すべての内部バルブの点検 ・ ガス流量の点検 ・ ガス圧カレベルの点検 ・ ヒーターの点検 ・ シリンジドライバの点検 ・ 回転アクチュエータの点検
3 年毎	・ 全体メンテナンスを実施

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売業者：
GEヘルスケア・ジャパン株式会社
住所： 〒191-8503 東京都日野市旭が丘 4-7-127

保守サービス連絡先：カスタマーコールセンター
住所： 〒192-0033 東京都八王子市高倉町 67-4
電話：0120-055-919
FAX：042-648-2905

*製造業者： GE ヘルスケア BVBA/SPRL グローバルラジオファーマシー
(GE HEALTHCARE BVBA/SPRL Global Radiopharmacy)
国名： ベルギー

社内部品番号： 5506234

取扱説明書を必ずご参照ください。